AUS DEM KGL. PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
ZU GÖTTINGEN

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOLOGIE DER TERPENREIHE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT VON

HERMANN SCHWALB

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1912.

AUS DEM KGL. PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
ZU GÖTTINGEN

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOLOGIE DER TERPENREIHE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT VON

HERMANN SCHWALB

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1912

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Göttingen.

Ref. Prof. Dr. W. Heubner.

Vorgelegt am 3. August 1912.

Lebenslauf.

Ich wurde am 15. September 1885 als Sohn des nunmehr verstorbenen Brauereidirektors Johannes Schwalb zu Magdeburg-Neustadt geboren und besuchte das Gymnasium zum Kloster U. L. Fr. in Magdeburg und das zu Schleusingen, wo ich Herbst 1906 absolvierte. Ich studierte in München und Göttingen Medizin und legte dort Herbst 1911 das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich acht Monate unter Herrn Prof. W. Heubner im Kgl. Pharmakologischen Institut zu Göttingen. Ihm habe ich für manche Anregung und Unterstützung durch Rat und Tat zu danken.

Hermann Schwalb.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548107_0134

Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakologie der Terpenreihe.

Die Frage nach der Abhängigkeit pharmakodynamischer Wirkungen von der Konstitution chemischer Stoffe ist für die medizinische Wissenschaft von großem Interesse; denn ihr Studium kann wesentliche Fortschritte für die wissenschaftliche Therapie bringen.

Die Schwierigkeiten, die sich dabei ergeben, verhindern einstweilen noch in den meisten Fällen ein Vordringen bis zu den elementarsten d. h. molekularen Vorgängen. Denn einmal genügt die alleinige Berücksichtigung der rein chemischen Eigenschaften eines Körpers, seiner Reaktionsfähigkeit, nicht bei der Beurteilung seiner Wirkung auf die lebende Substanz. Für ein chemisches Molekül ist ja nicht nur diese charakteristisch, sondern seine sämtlichen, auch die physikalischen Eigenschaften, die oft nur lückenhaft bekannt sind. Daß aber auch sie bei der Berührung mit andersartiger Materie für den Ablauf von Energiewandlungen von Bedeutung sein können, bedarf keiner weiteren Ausführung. Auf der anderen Seite haben wir es auch bei den primitivsten Trägern des Lebens nicht mit definierten Körpern, sondern mit komplizierten Systemen z. T. hochmolekularer Substanzen zu tun, die der chemischen Forschung noch nicht alle zugänglich sind.

Gegenüber solchen Schwierigkeiten muß es für heute genügen, unsere Erkenntnis durch Feststellung der Reaktionen zu erweitern,

die die gleiche lebende Substanz unter dem Einfluß verschiedener vergleichbarer chemischer Körper gibt. Die nach dieser Richtung angestellten Reihenversuche brachten schon viele interessante Resultate.

Zweckmäßig beschränkt man sich für solche Vergleiche auf chemische Substanzen, die sich in ihren allgemeinen Eigenschaften ähneln, die aber in ihrer Struktur ganz bestimmte Unterschiede zeigen. Unter diesen Gesichtspunkten erscheinen Substanzen aus der Terpenreihe, die durch die Forschungen der letzten Jahrzehnte in ihrer Konstitution weitgehend bekannt geworden sind, recht geeignet.

Die Wahl der Beobachtungsobjekte hat sich den Wirkungen anzupassen, die diesen Substanzen zukommen. Aus einem mannigfaltig zusammengesetzten Gemisch von Stoffen, welche hauptsächlich Terpene, Terpenalkohole und -Ketone sind, bestehen ja die ätherischen Öle; sie finden in Form von Drogen und Tinkturen vielseitige Anwendung wegen ihrer allgemein reizenden Wirkung. Mit dem Grad dieser Reizwirkung hängt die Giftigkeit der Terpene für den Warmblüterorganismus intensiv zusammen. Während nämlich die Kohlenwasserstoffe der Terpenreihe im allgemeinen wenig wirksam und verhältnismäßig ungiftig sind, sind einige sauerstoffhaltige Verbindungen wie das Thujon, Pulegon und Sabinol wegen ihrer stark toxischen Eigenschaften bekannt. —

Von einzelnen experimentellen Befunden über die Reizwirkung der Substanzen der Terpenreihe seien folgende kurz erwähnt:

Lemière (1) fand bei seinen Studien über die Eiterung bei Untersuchung von zahlreichen organischen Substanzen, die er Kaninchen unter die Haut brachte, daß das Terpentinöl, Nelkenöl, Zedernöl, Sabinaöl zu denen gehörten, die die stärkste Eiterung erregten.

Borissow (2) versenkte an einem Ende verschlossene Kapillarröhrchen, die er zum Teil mit kleinen Mengen der zu untersuchenden Substanz füllte, in das subkutane Gewebe von Kaninchen und beurteilte nach der Länge des von Leukozyten erfüllten Kapillarlumens ihre leukozytenanlockende Eigenschaft. Das Terpentinöl wirkte stark chemotaktisch.

Hamburger (3) untersuchte den Einfluß verschiedener Stoffe auf die Phagozytose von weißen Blutkörperchen des Pferdes. Terpentinöl und Kampfer steigerten sie in geringer, hemmten sie in stärkerer Konzentration.

Werden die Terpene in größeren Dosen vom Organismus resorbiert, so können sie wie an dem Orte der Applikation auch am Zentralnervensystem ihre Wirkung entfalten; sie äußert sich zuerst, entsprechend dem reizenden Charakter der Stoffe, in einer Erregung des Zentralnervensystems, der später eine Lähmung als Ausdruck einer durch die längere Einwirkung hervorgerufenen Schädigung folgt.

Am besten erforscht ist der Kampfer, der wegen seiner spezifisch erregenden Wirkung seit langem das Interesse des Pharmakologen beansprucht.

Im Versuch wird die Erregung und Lähmung nicht immer deutlich, weil sie bisweilen durch Wirkungen verdeckt werden, die die Substanzen auch an anderen Orten, wie an den Endigungen der peripheren Nerven des Frosches hervorrufen. Nach den Untersuchungen von Hildebrandt (4) wirken nämlich Kampfer, Thujon, Fenchon, Menthon, Pulegon und Carvon kurareartig. Ferner ist zu beachten, daß beim Frosch das Rückenmark sehr frühzeitig gelähmt wird. Beim Säugetier äußert sich die Erregung des Zentralnervensystems durch das Auftreten von Krämpfen. Doch deuten einige Versuche darauf hin, daß zwischen den einzelnen Substanzen und vielleicht auch gewissen Gruppen Unterschiede in der krampferregenden Wirkung bestehen.

Z. B. untersuchte Pellacani Kampfer, Borneol und Menthol auf ihre Wirkung am Zentralnervensystem des Kaninchens. Der Kampfer erzeugte lebhafte Erregung und Krämpfe, während Borneol und Menthol direkt lähmend wirkten.

Jakoby, Hyaschi, Szubinsky (6) erhielten beim Warmblüter auch durch Fenchon Krämpfe, die aber schwächer ausgebildet waren, als die durch Kampfer verursachten.

Rimini (7) will nach seinen Untersuchungen über Fenchon und Verbenon die Fähigkeit, Krämpfe zu erregen, nur der Gruppe der gesättigten zweiringigen Ketone der Terpenreihe zuschreiben.

Overton (20) macht über die narkotische Wirkung auf Kaulquappen die Mitteilung, daß sie bei einer Konzentration der ätherischen Öle in Wasser von 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 eintritt, daß sie sich aber in stärkeren Verdünnungen, und zwar besonders bei Kampfer, in starke Erregung umkehrt.

Geinitz (21) stellt eine Reihe der ätherischen Öle und einiger rein dargestellter Terpenstoffe nach der Höhe der narkotischen Grenzkonzentration auf und findet ganz erhebliche Unterschiede in der Stärke ihrer narkotischen Wirkung. Um Fische zu narkotisieren, benötigte er eine Konzentration

für	Karvon von	1 : 125 918
„	Borneol „	1 : 26 087
„	Δ^1 Menthenon	1 : 16 000
„	Cymol von	1 : 10 965

Um Kröten unter einer Glasglocke von 6 Liter Inhalt zu narkotisieren waren nötig

von	Δ^1 Menthenon	0,085 g
„	Karvon	0,095 „
„	Cymol	0,117 „
„	Borneol	0,920 „

Bei subkutaner Injektion von Fröschen in Emulsion waren nötig zur Narkose

von		Karvon	0,0095 g
„	Δ_1	Menthenon	0,0120 „
„		Borneol	0,0230 „
„		Cymol	0,2000 „

Leider lassen die erhaltenen Resultate vorläufig keine weitere Differenzierung der verschiedenen Substanzen in bezug auf ihre Wirkung zu.

Die Wirkung des Kampfers war der Gegenstand zahlreicher, meist am isolierten Kalt- oder Warmblüterherzen angestellten Untersuchungen, die im Großen und Ganzen als abgeschlossen gelten. So kann man die Arbeiten zahlreicher Forscher (O. Heubner [8], Wiedemann (9), Harnack (5), Witkowsky (10), Umpfenbach (11), Pellacani (5), Maki (12), Alexander Lewin (13), Winterberg (14), Seligmann (15), Böhme (16), Lippens (17), u. a.) kurz dahin zusammenfassen, daß der Kampfer in kleinen Dosen besonders auf das geschwächte oder durch Choralhydrat vergiftete, seltener auf das normal schlagende Herz erregend wirkt, daß er es aber bei längerer Einwirkung und in höherer Dosis lähmt. Auch diese Herzwirkung wird allgemein dem automatischem Nervensystem des Herzens zugeschrieben, also ebenfalls einem nervösen Gebilde mit Zentrenfunktionen.

Die auffälligen Widersprüche in den Ergebnissen bezüglich der Wirkung bestimmter Konzentrationen bei den verschiedenen Autoren erklären sich aus der Art der Anwendung, welche eine sichere Dosierung nicht immer zuließ, und aus den auch von mir beobachteten Unterschieden in der Empfindlichkeit der verschiedenen Herzen gegenüber dem Gift.

Das oben geschilderte Bild der Wirkung scheint ganz spezifisch an das Molekül des Kampfers gebunden zu sein. Interessant ist die Beobachtung von Hämäläinen (18), daß sich selbst die Stereoisomeren des Kampfers in ihrer physiologischen Wirkung voneinander unterscheiden. Der rechtsdrehende und racemische Kampfer brachte das durch Chloralhydrat vergiftete Froscherz wieder zum Schlagen, der linksdrehende nicht. Veränderung des Kampfermoleküls durch Ersatz der Keton- durch die Alkoholgruppe soll ebenfalls einen Einfluß auf die Art seiner Wirkung haben; denn nach Stockman (19), Pellacani (5), Lippens (17), vermag das Borneol das Herz nicht zu erregen, sondern lähmt es direkt. Lippens untersuchte am isolierten Schildkrötenherzen die Wirkung des Kamphers und Fenchons. Nach seinen Ergebnissen wirkt das Fenchon nicht erst erregend auf das Herz, wie der Kampfer, sondern direkt lähmend. Die lähmende Wirkung ist stärker, als die endgültige Lähmung durch Kampfer in gleicher Konzentration.

Die Angaben über die Wirkung von sonstigen Stoffen der Terpenreihe auf das Herz sind im übrigen spärlich. Sie werden meist als gelegentliche

Beobachtungen gemacht und beschränken sich mit dem Hinweis auf ihre mehr oder mehr oder minder starke Schädlichkeit. So teilt Overton (20), in seinen Studien über die Narkose mit, daß die ätherischen Öle meistens in der angewandten Verdünnung die Zirkulation der als Versuchstiere dienenden Kaulquappen schädigen.

Gleinitz (21) prüfte verschiedene Substanzen auf ihre desinfizierende Kraft an ihrer Fähigkeit, die Bakterienentwicklung in der Milch zu verhindern. Als Beispiel möge dienen, daß sich Cymol gar nicht,

Karvon in Konz. 1 : 54
Menthenon „ 1 : 92
Borneol „ 1 : 14

wirksam erwiesen.

Interressant für Fragen der allgemeinen Biologie ist es, daß die Terpenstoffe auch auf Wachstum und Keimvorgänge der Pflanzen Einfluß haben. Einstweilen ist es fraglich, ob solche Wirkungen im Prinzip der „lokal reizenden" gleichzusetzen sind, doch ist das immerhin recht wahrscheinlich.

Burgermeister (22) stellte eingehende Versuche über den Einfluß von Kampferwasser auf die Keimkraft von Pflanzensamen an. Er fand sie gesteigert bei kurzer, gehemmt bei längerer Einwirkung.

Neumaun und Knischewsky (23) prüften den Einfluß ätherischer Öle auf die alkoholische Gährung und fanden bei einer Konzentration von 1 : 8000 eine Steigerung, bei 1 : 200 eine Herabsetzung der Kohlensäureproduktion gegenüber der Norm.

Charles Darwin (24) tauchte Drosera rotundifolia in Kampherwasser und fand eine Steigerung der Empfindlichkeit gegen mechanische Reizung. Dagegen wirkten Kampferdämpfe gleich lähmend auf die bewegungsfähigen Organe dieser Pflanze.

Nach den im vorstehenden kurz zusammengestellten Beobachtungen zeigen also die Vertreter der Terpengruppe an höheren Tieren neben einer verschieden stark ausgeprägten lokal reizenden, eine mehr elektive Wirkung an nervösen Zentralorganen.

I. Versuche am Froschherzen.

Ich wählte deswegen als Testobjekt für meine Versuche zunächst das isolierte Froschherz.

Seine rythmische Tätigkeit ist ja abhängig von dem Zustand der reizerzeugenden nervösen Apparate, dessen Beeinflussung durch irgendwelche Pharmaka sich in einer Veränderung der Schlagfolge äußert. Allerdings können Veränderungen der Kontraktionsgröße auch Wirkungen an verschiedenen anderen Elementen des Herzens anzeigen.

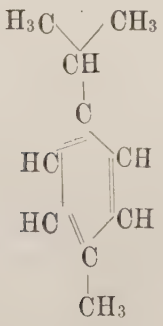
Etwaige vom Zentralnervensystem kommende, regulatorische Einflüsse wurden durch die Isolierung ausgeschaltet.

Da es nicht leicht möglich ist, bei lähmenden Giften die Wirkung auf das automatische Zentrum und die auf die Muskulatur und andere Elemente des Herzens zu trennen, und für die vergleichenden Versuche nur ein summarischer Maßstab nötig war, so wurde die Arbeit beobachtet, die das Herz leistet, indem es in einer bestimmten Zeit ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen hebt. Eine Steigerung der Herztätigkeit macht sich dann einmal geltend durch Beschleunigung des Pulses bei gleichbleibendem Schlagvolumen, anderseits durch Vergrößerung des jeweilig ausgeworfenen Volumens bei gleichbleibendem Pulse. In diesem Sinne dient der Quotient Schlagvolumen: Pulsdauer als Ausdruck der vom Herzen geleisteten Arbeit.

Da es bei vergleichenden Messungen an demselben Objekte, an derselben Apparatur nicht nötig ist, die erhaltenen Zahlenwerte in absolute umzurechnen, sondern der Vergleich der relativen genügt, so wurde in der Auswertung der in den Versuchen erhaltenen Kurven als Vergleichsgröße für das Volumen die Höhe der durch Volumen- oder Hebelschreibung erhaltenen Kurven benutzt.

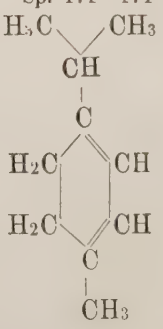
Für die erste Reihe der Versuche wurde das Paracymol $C_{10}H_{14}$ und seine drei hydrierten Abkömmlinge, das α Terpinen $C_{10}H_{16}$ oder Δ^{1-3} Dihydrocymol, Δ_3 Menthen $C_{10}H_{18}$, das auch als Tetrahydrocymol aufgefaßt werden kann, und der gesättigte zyklische Kohlenwasserstoff Menthan $C_{10}H_{20}$ oder auch Hexahydrocymol, ausgewählt. Ihr Studium ließ Aufklärung über die Bedeutung der „Doppelbindungen“ für die Terpenwirkung in qualitativer und quantitativer Hinsicht erhoffen.

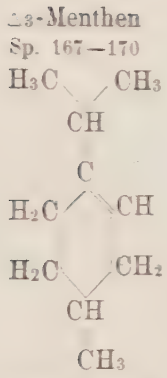
p-Cymol

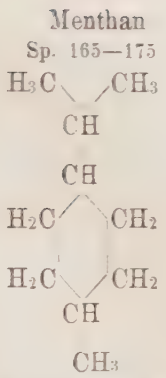


α-Terpinen

Sp. 171—174







Die Substanzen wurden in entgegenkommendster Weise von der Firma Schimmel, Leipzig-Miltitz, zur Verfügung gestellt. Da es leider nicht möglich war, sie bald nach ihrem Eintreffen aus der Fabrik zu verwenden, wurden Terpinen, Menthen und Menthan, die leicht Veränderungen durch Oxydation erleiden, kurz vor den Versuchen fraktioniert, das Terpinen siedete bei 171—174 Grad, das Menthen bei 167—170 Grad, das Menthan bei 165—175 Grad (736,5 mm Hg).

Das letztgenannte wurde mit Kaliumpermanganat auf das Vorhandensein von ungesättigten Kohlenwasserstoffen geprüft. Es war nicht frei davon, kann infolgedessen nur als ein Gemisch betrachtet werden, das hauptsächlich aus Menthan bestand.

Über die Löslichkeit der genannten Substanzen in destilliertem Wasser wurde folgendes festgestellt. Selbst nach langdauerndem Schütteln von 0,025 ccm mit drei Litern Wasser wurde keine vollständige Lösung erzielt: nach einiger Zeit sammelten sich immer wieder an der Oberfläche einige kleine Öltröpfchen an. Daß gewisse Mengen sich gelöst hatten, war gewiß, doch ließen sie sich nicht genau bestimmen, auch waren sie zu minimal, um eine wirksame Konzentration zu erzielen. Da bei Verwendung von Emulsionen eine genaue Dosierung schlecht möglich ist, so wurde der Versuchsanordnung das Prinzip zugrunde gelegt, die isolierten Herzen von einer Atmosphäre umspülen zu lassen, die einen bekannten Gehalt an verdampftem Stoff enthielt.

Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die zur Wirkung kommende Konzentration zweier Substanzen nicht ohne weiteres ihrer Konzentration im Dampfraum gleichzusetzen ist; denn aus dem Dampfraum gehen ja die Stoffe erst in der Gewebsflüssigkeit in Lösung. Etwaige Unterschiede in der Löslichkeit müssen sich also in dem Sinne

geltend machen, daß leichter lösliche Substanzen bei gegebener Dampfkonzentration bessere Wirkungsbedingungen haben. Da ich die Wasserlöslichkeit mit einfachen Mitteln nicht feststellen konnte, aber auch keine augenfälligen Unterschiede fand, habe ich mich mit der einstweiligen Voraussetzung begnügt, daß sie annähernd gleich sei.

Methodik (vgl. Fig. 1). Ein durch das Wassergebläse erzeugter kontinuierlicher Luftstrom passierte eine Gasuhr (A), darauf eine mit Chlorkalzium beschickte Trockenröhre (B) und gelangte dann durch

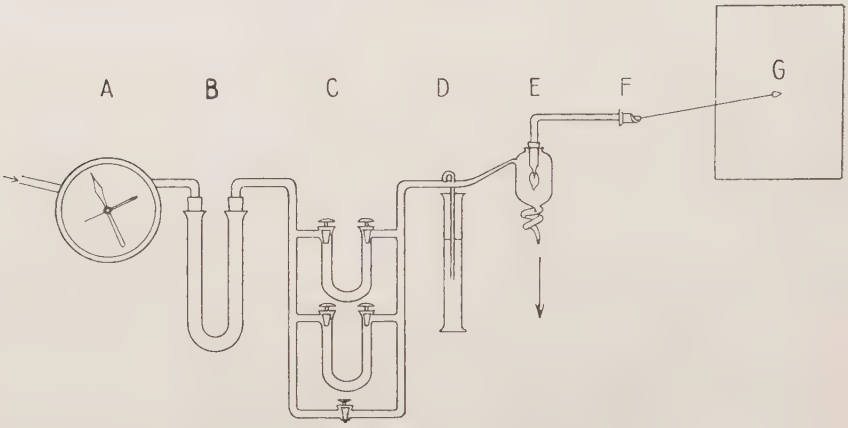


Fig. 1.
A. Gasuhr. B. Chlorkalziumrohr. C. Umschalter mit Wägeröhren.
D. Befeuchtungsapparat. E. Kammer. F. Volumenschreiber.
G. Kymographiontrommel.

ein zweimal rechtwinklig gebogenes, im Mittelstück verschließbares Rohr an das Herz. Dies Rohr besaß an beiden Schenkeln seitliche Ansätze, die es gestatteten, durch Hähne verschließbare Wägeröhrchen einzuschalten (C). So nahm der Luftstrom nach Bedarf durch das gebogene Rohr oder eines der Wägeröhrchen seinen Weg. Diese waren mit ausgeglühtem Bimsstein beschickt, der je mit der zu prüfenden Substanz getränkt wurde. Ging die Luft durch das Wägeröhrchen, so sättigte sie sich mit Terpendämpfen. Die Menge der verdampften Substanz wurde auf der analytischen Wage festgestellt, die verbrauchte Luftmenge an der Gasuhr abgelesen. So war die Konzentration leicht zu berechnen.

Das Herz war in einer Kammer den Einwirkungen der Dämpfe ausgesetzt, in die seitlich im oberen Teil das Zuleitungsrohr mündete und deren Boden sich konisch verjüngte und in eine Spirale ausgezogen war (E).

Da es erwünscht war, in den Erholungsperioden des Herzens auch Feuchtigkeit in die Kammer zu bringen, um ein Austrocknen des Herzens zu vermeiden, wurde vor dem Eintritt der Leitung in die Kammer ein U-förmig nach unten gebogener Kapillarheber (D) angebracht, durch den nach Bedarf tropfenweise Wasser in die Luftleitung eingelassen werden konnte, das im Innern der Kammer zu feinen Tröpfchen zerstob.

Das Herz wurde unter Anlehnung an die Straubsche Anordnung an eine ca. 3 cm lange Glaskanüle gebunden, die nach unten sich konisch verjüngte und deren Spitze durch den Bulbus arteriosus in den Ventrikel führte. Die Kanüle war mit physiologischer Lösung bis zu ca. 2 cm Höhe gefüllt; sie hatte im oberen Teil einen Durchmesser von ziemlich 1 cm, so daß sie mit einer Gummidichtung luftdicht in die obere Öffnung der vorher beschriebenen Kammer eingesetzt werden konnte.

Die Flüssigkeit in der Kanüle wurde bei jeder Herzkontraktion um das ausgeworfene Pulsvolumen vermehrt; die dadurch entstehenden Volumschwankungen schrieb ein Maas'scher Schreiber [1]) auf die Trommel eines Kymographions. Eine Jaquetsche Zeituhr zog die Nullinie und markierte die Sekunden.

Zur Durchströmung der Apparatur wurde Luft verwandt, weil zu befürchten war, daß reiner Sauerstoff die leicht oxydierbaren Substanzen leichter angegriffen hätte. Auch durch die Luft wurde das Sauerstoffbedürfnis der isolierten Herzen in genügender Weise gedeckt, wenn sich die Temperatur nicht über ca. 19 Grad erhob. Es wurde infolgedessen meist bei 16—18 Grad C gearbeitet und für Konstanz der Temperatur gesorgt. Das Herz arbeitete dabei mit einer Durchspülungsgeschwindigkeit von 0,1 Liter pro Minute stundenlang gleichmäßig; bei einer höheren Temperatur neigten die Herzen dazu, Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge und Überleitungsstörungen zu zeigen.[2])

Die gleichmäßig schlagenden Herzen zeigten untereinander ziemlich erhebliche Unterschiede in ihrer Tätigkeit, sowohl hinsichtlich der Größe des Pulsvolumens als auch der Pulsfrequenz. Dadurch differieren die Quotienten $\frac{\text{Pulsvolumen}}{\text{Pulsdauer}}$ bisweilen ganz erheblich bei verschiedenen Herzen.

Zur Füllung des Herzens diente eine Lösung von folgender Zusammensetzung

1) Bezogen von E. Zimmermann, Leipzig-Berlin.

2) Vgl. Anmerkung auf folgender Seite.

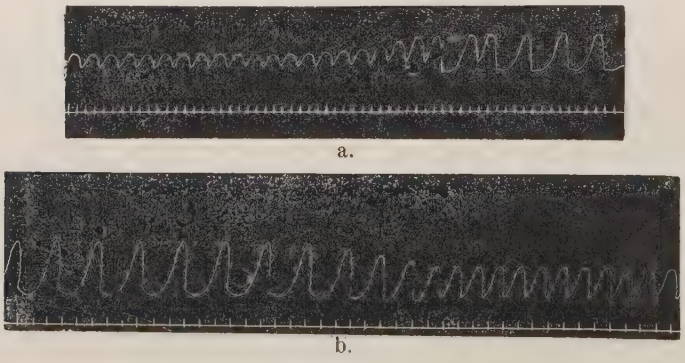
Natriumchlorid	0,6 Proz.
Kaliumbiphosphat	0,05 „
Kalziumchlorid	0,03 „
Natriumkarbonat	0,03 „

Sie bewährte sich recht gut. Besonders blieben auch bei einer langdauernden Tätigkeit die erhaltenen Herzkurven gleichmäßig, wenn die Belastung des Innern durch die Lösung sehr niedrig gehalten wurde.

Um die Wirkung der oben erwähnten Substanzen in der geschilderten Anordnung im allgemeinen kennen zu lernen, wurden einige Vorversuche mit den einzelnen Stoffen angestellt. Dabei ergab es sich, daß sie bei einer Konzentration von 0,005—0,01 g im Liter Luft die Funktion der Herzen erheblich herabsetzten. Dieser Lähmung ging ein mehr oder minder ausgesprochenes Stadium gesteigerter Funktion voraus, das sich sowohl in Beschleunigung des Pulses, wie in Vergrößerung des Pulsvolumens äußerte.

Anmerkung. Trotz der Beobachtung obenstehender Maßregeln und vorsichtiger Präparation zeigten manche Herzen gleich zu Beginn oder mitten im Versuch plötzliche Unregelmäßigkeiten. Besonders fiel es auf, daß mehrere Herzen im reinen Luftstrom mit sehr langsamem Puls und großer Kontraktionsbreite arbeiteten, um bei der ersten Einwirkung von Terpendämpfen die Pulsfrequenz annähernd zu verdoppeln und dabei das Pulsvolumen um die Hälfte zu verringern. — Sogar ganz spontan kamen solche plötzlichen Änderungen vor, auch im umgekehrten Sinne, so daß die Erscheinung an die Frequenzhalbierung erinnerte, wie sie Straub als gesetzmäßige Folge der Digitaliswirkung beschrieben hat. Je ein Beispiel dieser beiden Erscheinungen zeigen die untenstehenden Kurven.

1. Kurvenbeispiel.



a.

b.

Normale isolierte Froschherzen; bei a spontane Frequenzverdoppelung; bei b spontane Frequenzhalbierung. (Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen).

Als Beispiel möge folgender Versuch A dienen.

10. 1. 1912. Temperatur 18 Grad C Menthen.

1. Gewicht des Wägeröhrchens vor der Einschaltung . . 43,6505 g
„ „ „ nach „ Aus „ . . 43,3718 „
0,2787 g
2. Gasuhr vor der Einschaltung 317,2
„ nach „ Aus „ 344,5
Menge der durchströmenden Luft . . . . . 27,3 l
3. Dauer des Versuchs 70 Minuten.

Das ergibt eine Konzentration von 0,0102 g auf einen Liter Luft bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0,39 l in der Minute.

Die erhaltene Kurve[1]) wurde für bestimmte Zeitabschnitte ausgemessen und ergab folgende Werte:

Minuten	Höhe in mm	Dauer des Pulses in Sekunden	Quotient $\frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$ als Maß der Herzleistung
Vor dem Versuch	3,8	2,2	1,73
1	3,8	2,2	1,73
5	4,1	2,1	1,92
10	4,1	2,0	2,05
15	4,2	1,8	2,33
20	4,5	1,9	2,42
30	4,9	2,1	2,27
40	4,8	2,3	2,06
60	2,5	3,8	0,66
65	2,3	4,0	0,58
70	1,8	4,0	0,45

Die Menge des ausgeworfenen Pulsvolumens stieg bis zur 30. Minute, sank erst langsam bis zur 40. und bis zu recht niedrigen Werten in weiteren 30 Minuten. Die Kontraktionen hatten ihre größte Beschleunigung in der 15. Minute. In der 40. war die Dauer ungefähr so lang wie vor Beginn des Versuchs, schließlich verlängerte sie sich fast bis auf den doppelten Wert.

Der Quotient Höhe: Dauer vergrößert sich bis zur 20. Minute, sinkt erst langsam, dann schneller auf niedrige Werte herab.

Ein vollständiger Stillstand des Herzens war, selbst nach dreistündiger Einwirkung, mit keinem der vier Stoffe zu erzielen. Im übrigen wirkten Cymol, Menthen und Menthan in ähnlicher Weise wie Terpinen, doch wichen die Resultate bei den einzelnen Herzen infolge ihrer verschieden stark ausgeprägten Empfindlichkeit stark auseinander.

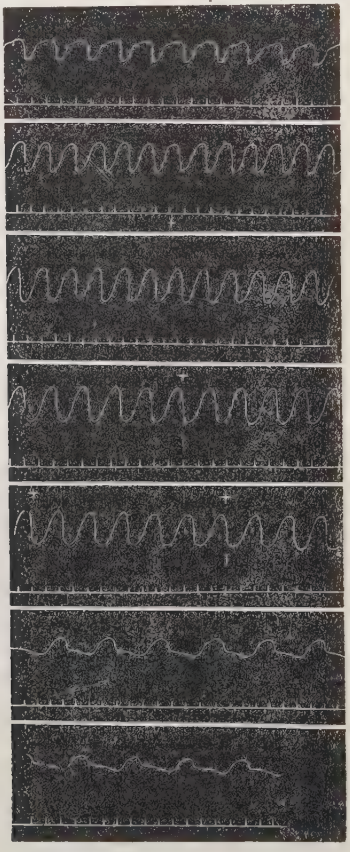
1) Vgl. auch folgende Seite.

Da die erhaltenen Resultate zwar Schlüsse auf die Wirkungsweise der einzelnen Substanzen, aber keinen qantitativen Vergleich zuließen, wurden Versuche angestellt, inwieweit es möglich war, zwei Substanzen an ein und demselben Herzen zu prüfen.

Es wurde das Verhalten der Herzen im reinem Luftstrom nach verschiedenen Graden der Terpenwirkung festgestellt.

Wurde reine Luft eingeschaltet, so lange sie noch keine Zeichen der Lähmung gaben, so kehrte nach einer Dauer von ca. 20 Minuten

2. Kurvenbeispiel (Versuch A).



(Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen).

Die Kurve zeigt sehr schön, wie durch eine Substanz der Terpenreihe auch am normalen Froschherzen eine Funktionssteigerung hervorgerufen wird, kenntlich sowohl am Steigen der Pulshöhe wie der Pulsfrequenz. (An nicht publizierten Kurven habe ich auch am ermüdeten Herzen z. B. durch Terpinen gleiches noch deutlicher gesehen.)

ihre Funktion fast stets zur alten Norm zurück. In den späteren Stadien blieben die Herzen mehr oder minder stark geschädigt: Die Diastole war verstärkt, die Systole unvollkommen, die Pulsdauer verlangsamt.

Interessanterweise hob Kampher diese Lähmung nie auf, sondern verstärkte sie stets.

Infolge dieser Beobachtungen wurde die Versuchsanordnung folgendermaßen gestaltet:

Es wurde mit einem Luftstrom von ca. 0,1 l in der Minute gearbeitet. In diesem ließ ich die isolierten Herzen 20 Minuten schlagen, wobei ich mich von ihrer regelmäßigen Tätigkeit überzeugte. Funktionierte das Herz gut, so wurde es 10 Minuten lang der Einwirkung von Terpendämpfen ausgesetzt, darauf nach 30 Minuten währendem Verweilen im reinen Luftstrom wiederum den Dämpfen einer zweiten Substanz ausgesetzt. An einem frischen Herzen wurde dann dieser zweite zuerst appliziert und dann die vorher zuerst geprüfte.

Die Feststellung der Konzentrationen erfolgte nach dem oben ausgeführten Beispiel. Da sie erst n a c h jedem Versuche festgestellt werden konnten, war es nicht möglich, sie für alle Substanzen stets auf gleiche Höhe zu bringen. Beim Vergleiche der erhaltenen Resultate ist darauf Rücksicht zu nehmen, obwohl die Schwankungen der Konzentration sich in mäßigen Grenzen halten. Ihr Einfluß ist nicht von besonderer Bedeutung, zumal er durch andere Faktoren, wie die verschiedene Giftempfindlichkeit der Herzen, verdeckt wird.

Die nach der geschilderten Anordnung angestellten Versuche hatten im einzelnen folgende Ergebnisse.

Versuch B I.

a) Cymol konzentriert 0,006 g pro Liter Luft.

17,5° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	2,8	2,0	1,40
1 Minute	3,2	2,1	1,52
5 Minuten	3,2	2,0	1,60
10 Minuten	3,3	2,0	1,65
b) Terpinen nach Cymol konzentriert 0,007 g pro l Luft.			
Nach 30 Min. Luft	4,0	2,2	1,82
1 Minute	3,9	2,1	1,86
5 Minuten	3,2	1,5	2,13
10 Minuten	3,0	1,5	2,—

Versuch B II.

a) Cymol konzentriert 0,007 g pro l Luft.

18° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	7,4	2,7	2,74
1 Minute	7,4	2,7	2,74
5 Minuten	5,7	2,0	2,85
10 Minuten	6,5	2,0	3,25

b) Menthen nach Cymol konzentriert 0,013 pro l Luft.

Nach 30 Min. Luft	8,0	3,5	2,29
1 Minute	8,0	3,3	2,42
5 Minuten	7,8	3,7	2,11
10 Minuten	7,2	2,0	3,60

Versuch B III.

a) Cymol konzentriert 0,005 pro l Luft.

16,5° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	6,5	3,5	1,86
1 Minute	6,5	4,0	1,63
5 Minuten	7,0	3,5	2,—
10 Minuten	6,8	3,0	2,27

b) Menthan nach Cymol konzentriert 0,008 g pro l Luft.

Nach 30 Min. Luft	6,2	3,5	1,77
1 Minute	6,8	3,3	2,06
5 Minuten	7,0	3,3	2,12
10 Minuten	6,0	2,0	3,—

Versuch B IV.

a) Terpinen konzentriert 0,007 g pro l Luft.

17,5° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	2,0	2,4	0,87
1 Minute	1,9	2,7	0,71
5 Minuten	1,7	2,5	0,68
10 Minuten	1,8	2,4	0,75

b) Cymol nach Terpinen konzentriert 0,008 g pro l Luft.

Nach 30 Min. Luft	2,0	2,8	0,71
1 Minute	2,1	3,0	0,70
5 Minuten	2,3	3,0	0,67
10 Minuten	2,7	3,0	0,90

Versuch B V.

a) Terpinen konzentriert 0,004 g pro l Luft.

18° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	6,0	2,3	2,61
1 Minute	6,0	2,3	2,61
5 Minuten	5,2	1.9	2,74
10 Minuten	4,6	1.8	2,56
b) Menthen nach Terpinen konzentriert 0,005 g pro l Luft.			
Nach 30 Min. Luft	5,6	2,5	2,24
1 Minute	5,5	2,5	2,20
5 Minuten	5,2	2,2	2,36
10 Minuten	5,5	2,3	2,39

Versuch B VI.

a) Terpinen konzentriert 0,004 g pro l Luft.

17° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 30 Min. Luft	3,3	2,0	1,65
1 Minute	3,1	2,1	1,48
5 Minuten	3,2	2,0	1,60
10 Minuten	3,5	2,2	1,59
b) Menthan nach Terpinen konzentriert 0,008 g pro l Luft.			
Nach 30 Min. Luft	3,5	2,3	1,52
1 Minute	3,4	2,2	1,55
5 Minuten	3,5	2,2	1,59
*10 Minuten	2,2	3,3	0,68

* Das plötzliche Herabsinken der Arbeitsleistung ist auf ein Erlahmen des Herzens zurückzuführen, das wohl nicht allein der Wirkung des Menthans zuzuschreiben ist.

Versuch B VII.

a) Menthen konzentriert 0,006 g pro l Luft.

17° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	4,8	1,7	2,82
1 Minute	4,8	1,7	2,82
5 Minuten	5,0	1.7	2,94
10 Minuten	4,5	1.6	2,81
b) Cymol nach Menthen konzentriert 0,006 g pro l Luft.			
Nach 30 Min. Luft	4,9	2,0	2,45
1 Minute	4,6	2,0	2,30
5 Minuten	5,0	2,0	2,50
10 Minuten	5,2	2,0	2,60

Versuch B VIII.

a) Menthen konzentriert 0,014 g pro 1 Luft.

18° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	4,4	2,3	1,91
1 Minute	4,6	2,4	1,92
5 Minuten	5,0	2,5	2,—
10 Minuten	4,0	2,7	1,48

b) Terpinen nach Menthen konzentriert 0,006 pro 1 Luft.

Nach 30 Min. Luft	4,3	2 5	1,72
1 Minute	4,6	2,6	1,77
5 Minuten	3.2	2.0	1,60
10 Minuten	3,0	1,9	1,58

Versuch B IX.

a) Menthen konzentriert 0,009 g auf 1 Liter Luft.

18° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	4,3	2,7	1,59
1 Minute	4,3	2,7	1,59
5 Minuten	3,0	1,9	1,58
10 Minuten	2,7	1,7	1,59

b) Menthan nach Menthen konzentriert 0,012 g auf 1 Liter Luft.

Nach 30 Min. Luft	5,5	2,6	2,12
1 Minute	5,0	2,8	1,79
5 Minuten	4 5	2,3	1,96
10 Minuten	4,0	2,2	1,82

Versuch B X

a) Menthan konzentriert 0,009 g auf 1 Liter Luft.

16° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	4,5	3,2	1,41
1 Minute	5,0	2,9	1,72
5 Minuten	4.7	2,7	1,74
10 Minuten	5 0	2,3	2,17

b) Cymol nach Menthan konzentriert 0,006 auf 1 Liter Luft.

Nach 30 Min. Luft	4,1	2,5	1,64
1 Minute	4,0	2,4	1,67
5 Minuten	4,0	2,3	1,74
10 Minuten	3,7	2,3	1,61

Versuch B XI.

a) Menthan konz. 0,008 g auf 1 Liter Luft.

16½° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	6,2	3,0	2,06
1 Minute	6,5	3,0	2,16
5 Minuten	5 5	2,3	2,39
10 Minuten	4,0	1,7	2.35

b) Terpinen nach Menthan konz. 0,007 g auf 1 Liter Luft.

Nach 30 Min. Luft	7,2	3,0	2,40
1 Minute	7,6	3,0	2,53
5 Minuten	5,5	*) 1,6	3,44
10 Minuten	4,0	1,4	2,86

*) Halbierung. S. oben S. 80.

Versuch B XII.

a) Menthan konz. 0,014 g auf 1 Liter Luft.

18° C.	Höhe in mm	Dauer in Sekunden	$q = \frac{\text{Höhe}}{\text{Dauer}}$
Nach 20 Min. Luft	7,8	3,7	2,11
1 Minute	7,8	3,5	2,23
5 Minuten	7,5	2,8	2,68
10 Minuten	6,0	2,3	2,61

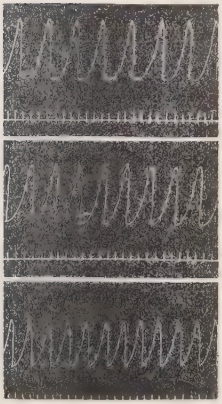
Menthen nach Menthan konz. 0,013 g auf 1 Liter Luft.

Nach 30 Min. Luft	8,2	3,0	2,73
1 Minute	8,8	3,3	2,66
5 Minuten	8,5	2,9	2,93
10 Minuten	7,8	2,3	3,39

Zur besseren Übersicht seien die gewonnenen Zahlenwerte noch einmal zusammengestellt.

In den Tabellen bezeichnet q v den Quotienten Höhe durch Dauer v o r, q n n a c h der Einwirkung. Die Quotienten $\frac{q\,n}{q\,v}$ geben als absolute Zahlen den Grad der Steigerung oder Lähmung an, wobei die Norm gleich 1 gesetzt ist.

3. Kurvenbeispiel Versuch B XIIa.



Normalkurve.

5 Minuten in 0,0014 Prozent Menthan.

9 Minuten in 0,0014 Prozent Menthan.

(Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen.)
Die Kurve zeigt die beträchtliche Pulsbeschleunigung, anfangs ohne merkliche Verminderung der Pulshöhe.

Cymol.

Vers.-Nr.	Konzent.	q_v	q_n	$\frac{q_n}{q_v}$			$\frac{q_n}{q_v}$
IIIa	0,005	1,86	2,27	1,22	danach Menthan	0,008	1,70
Ia	0,006	1,40	1,65	1,18	„ Terpinen	0,007	1,10
IIa	0,007	2,74	3,25	1.17	„ Menthen	0,013	1,61
Xb	0,005	1,64	1,61	0,98	nach Menthan	0,009	1,54
VIIb	0,006	2,45	2,60	1,06	„ Menthen	0,006	0,99
IVb	0,008	0,71	0,90	1,27	„ Terpinen	0,007	0,86

Terpinen.

Vers. Nr.	Konzentr.	q_v	q_n	$\frac{q_n}{q_v}$			$\frac{q_n}{q_n}$
Va	0,004	2,61	2,56	0,98	danach Menthen	0,008	1,04
VIa	0,004	1,65	1,59	0,96	„ Menthan	0,008	0,45*
IVa	0,007	0,87	0,75	0,86	„ Cymol	0,008	1,27
VIIIb	0,006	1,72	1,58	0,92	nach Menthen	0,014	0,78
Ib	0,007	1,82	2,00	1,10	„ Cymol	0,006	1,18
XIb	0,007	2,40	2,86	1,19	„ Menthan	0,008	1,14

* S. p. 85.

Menthen.

Vers.-Nr.	Konzentr.	q_v	q_n	$\frac{q_n}{q_v}$			$\frac{q_n}{q_v}$
VIIa	0,006	2,82	2,81	0,99	danach	Cymol 0,006	1,06
IXa	0,009	1,59	1,59	1,00	„	Menthan 0,012	0,86
VIIIa	0,014	1,91	1,48	0,78	„	Terpinen 0,014	0,92
Vb	0,008	2,24	2,39	1,04	nach	Terpinen 0,004	0,98
IIb	0,013	2,29	3,60	1,61	„	Cymol 0,007	1,17
XIIb	0,013	2,73	3,39	1,48	„	Menthan 0,014	1,24

Menthan.

Vers.-Nr.	Konzentr.	q_v	q_n	$\frac{q_n}{q_v}$			$\frac{q_n}{q_v}$
XIa	0,008	2,06	2,35	1,14	danach	Terpinen 0,007	1,19
Xa	0,009	1,41	2,17	1,54	„	Cymol 0,005	0,98
XIIa	0,014	2,11	2,61	1,24	„	Menthen 0,013	1,48
IIIb	0,008	1,77	3,00	1,70	nach	Cymol 0,005	1,22
VIb	0,008	1,52	0,68	0,45 *	„	Terpinen 0,008	0,96
IXb	0,012	2,12	1,82	0,86	„	Menthen 0,012	1,00

* S. p. 85.

Die vergleichende Betrachtung vorstehender Tabellen zeigt keine genügend regelmäßigen und genügend schlagenden Differenzen für die einzelnen Substanzen, als daß sich bei Berücksichtigung der individuellen Differenzen der Versuchsobjekte Schlüsse über ihre Wirkung darauf gründen ließen. Etwaige Differenzen der Wirkung können jedenfalls nicht irgendwie beträchtlich sein.

Das Ergebnis der Versuche ließe sich kurz etwa folgendermaßen formulieren:

Cymol, Terpinen, Menthen, Menthan lähmen das isolierte Froschherz nach einem mehr oder minder deutlichen Stadium der Erregung, wenn es sich in einer Luft befindet, die die genannten Stoffe in Konzentrationen von 0,004—0,013 g pro l enthält.

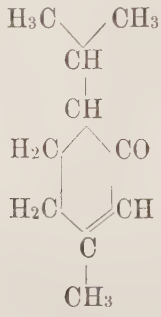
Die Lähmung macht sich geltend in einer Verminderung des systolischen Effektes und Verlangsamung der Schlagfolge und geht selbst nach dreistündiger Einwirkung nicht in völligen Stillstand des Herzens aus.

Bei kurzer Einwirkung scheint sich an frischen Herzen die erregende Wirkung am regelmäßigsten beim Cymol und Menthan, weniger beim Menthen und Terpinen geltend zu machen.

Im Anschluß an die vorstehenden Versuche habe ich mehrere sauerstoffhaltige Körper der Terpengruppe in der gleichen Anordnung geprüft, um einige Vergleichsmomente zwischen ihnen und den Kohlenwasserstoffen zu erhalten.

Zunächst verwandte ich Menthenon, von dem mir dank der Liebenswürdigkeit von Herrn Geh. Rat Wallach in Göttingen ein Quantum zur Verfügung stand.

Das $\triangle_1$ Menthenon (3) hat die Formel $C_{10}H_{16}O$.



Es wurde von mir noch einmal fraktioniert und siedete bei 226—228½ Grad beim Barometerstand von 736,5 mm Quecksilber.

Eine Prüfung auf die Wasserlöslichkeit ergab, daß es sich in einer Konzentration von 1 : 4000 nach mehrmaligem Schütteln glatt löste. Dadurch zeigte es einen deutlichen Unterschied gegenüber den untersuchten Kohlenwasserstoffen.

Die in mehreren Versuchen erhaltenen Kurven ergaben folgende Zahlenwerte:

Versuch C I.

Konz. 0,0003 g auf einen Liter Luftdurchströmungsgeschwindigkeit 0,1 l pro Minute

18½° C	Vor d. Vers.	1 Min.	5 Min.	10Min.	20Min.	25Min.	30Min.	40Min.	45Min.
Höhe in mm	2,2	2,7	3,7	4,2	4,9	6,0	5,2	5,0	† steht
Dauer in Sek.	1,3	1,5	2,0	2,2	4,2	5,0	5,0	6,0	still
q	1,69	1,80	1,85	1,91	1,14	1,20	1,04	0,83	† *

Versuch C II.

Konz. 0,0005 g pro Liter Luft.

18½° C	Vor dem Versuch	1 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	19 Min.	20 Min.
Höhe in mm	1,1	1,3	1,7	3,1	3,5	2,5	†
Dauer in Sek.	1,2	1,3	1,7	2,3	3,3	6,4	Stillstand
q	0,92	1,00	1,00	1,35	1,06	0,39	— *

* Nach Erneuerung der Ernährungsflüssigkeit und Einschalten des reinen Luftstromes beginnen die Herzen binnen kurzem wieder regelmäßig zu schlagen.

Versuch C III.

Konz. 0,0008 g pro Liter Luft.

17½° C.	Vor d. Vers.	1 Min.	5 Min.	10Min.	15Min.	20Min.	30Min.	40Min.	50Min.
Höhe in mm	3,1	3,3	3,7	4,2	4,5	5,1	4,8	4,5	5
Dauer in Sek.	2,2	2,1	2,4	2,3	2,3	2,7	3	3,3	4
q	1,41	1,57	1,54	1,83	1,96	1,89	1,60	1,36	1,25

Zur besseren Übersicht seien die Quotienten noch einmal zusammengestellt, übergeführt in absolute Zahlen bezogen auf q o, d. h. den Wert des Quotienten v o r Beginn der Vergiftung.

Menthenon.

	Versuch C I Konzentration 0,0003	Versuch C II Konzentration 0,0005	Versuch C III Konzentration 0,0008
$\frac{q_0}{q_0}$	1,—	1,—	1,—
$\frac{q_1}{q_0}$	1,07	1,09	1,11
$\frac{q_5}{q_0}$	1,10	1,09	1,09
$\frac{q_{10}}{q_0}$	1,13	1,47	1,30
$\frac{q_{15}}{q_0}$	—	1,15	1 39
$\frac{q_{20}}{q_0}$	0,68	0,42 Stillstand	1,34
$\frac{q_{30}}{q_0}$	0,62	—	1,33
$\frac{q_{40}}{q_0}$	0,49	—	0,97
$\frac{q_{50}}{q_0}$	Stillstand in 45 Min.	—	0,89

Die gewonnenen Resultate sind nicht sehr einheitlich, soweit es die Zeit bis zur endgültigen Lähmung betrifft. Bei Versuch 1 steht das Herz still nach 45 Minuten, Versuch 2 in 20 Minuten, in Versuch 3 aber auch nach 50 Minuten noch nicht.

Immerhin kann man den Schluß ziehen, daß das Menthenon im großen ganzen die gleiche Wirkung auf das Herz hat, wie die Kohlenwasserstoffe, es steigert zunächst seine Funktion, setzt sie herab bei längerer Einwirkung; jedoch ist das im Gegensatz zu ihnen weniger durch Steigerung der Pulsfrequenz als der Pulshöhe bedingt. Schließlich führt es auch den Stillstand des Herzens herbei, das jedoch wieder lebhaft zu schlagen beginnt, sobald es in einen frischen Luftstrom gebracht und gleichzeitig seine Füllung erneuert wird.

Die verwandten Konzentrationen betrugen dabei im Durchschnitt nur den zehnten Teil der vorher gebrauchten.

Kampfer.

Es wurde reiner Japankampfer verwandt, der ebenfalls in geringem Maße wasserlöslich ist; nur erfolgt die Lösung beträchtlich langsamer als die des Menthenons. Nach anhaltendem Schütteln gelingt es, Lösungen von der Konzentration 1:4000 in Wasser herzustellen.

Versuch D I.

Konzentration 0,0005 g pro Liter Luft.

19° C	Vor d. Wirk.	1 Min.	5 Min.	10Min.	20Min.	25Min.	28Min.	Bemerkungen
Höhe in mm	3,2	3,1	3,3	4	4,6	2	1,5	
Dauer in Sek.	1,4	1,5	2,5	4	6	1,4	1,3	
q	2,39	2,07	1,32	1,—	0,77	0,14	0,12	Herz erholt sich langsam unter Luftspülung.

Versuch D II.

a) Konzentration 0,0005 g pro Liter Luft.

18° C	Vor der Wirkung	1 Minute	3 Min.	5 Min.	10 Min.	Bemerkungen
Höhe	3,5	3,5	3,5	2,8	3	
Dauer	2,3	2,7	2,7	3,1	3,8	
q	1,52	1,30	1,30	0,90	0,79	Nach 13 Minuten Stillstand. Erholung im reinen Luftstrom. Nach 10 Minuten Versuch b.

b) Konzentration 0,0005 g pro Liter Luft

	Nach 10 Min. Luft	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	Bemerkungen
Höhe	2,4	2	—	1,3	1	
Dauer	3,6	4,3		5,2	6,3	
q	0,67	0,46	—	0,25	0,16	Nach 18 Minuten Stillstand.

Versuch D III.

Konzentration 0,0006 g pro Liter Luft.

16½° C.	Vor der Wirkung	1 Minute	5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten
Höhe	7,5	8	8	9	5
Dauer	2,7	2,4	2,5	2,5	5
q	2,78	3,33	3,20	3,60	1,—

	Versuch I	Versuch II a	Versuch II b	Versuch III
$q_0 : q_0$	1.00	1,00	1,00	1,00
$q_1 : q_0$	0,87	0.86	0.69	1,20
$q_5 : q_0$	0,55	0,59	0,37	1,15
$q_{10} : q_0$	0,42	0,52	0,24	1,29
$q_{20} : q_0$	0,32	—	—	0,36
$q_{25} : q_0$	0,06	—	—	—
$q_{28} : q_0$	0,05	—	—	—

Der Kampfer setzte also in den angewandten Konzentrationen von 0,0005 g auf einen Liter die Herztätigkeit sofort merklich herab ohne ein Stadium der Erregung zu zeigen. Im Versuch D III, der bei nur 16½ Grad stattfand, wurde eine Funktionssteigerung bis zur 10. Minute deutlich, der aber dann schnell eine Lähmung folgte. Setzt man voraus — was mir nach allen meinen Beobachtungen erlaubt scheint [1]) —, daß die Kampferwirkung qualitativ die gleiche ist wie die der Kohlenwasserstoffe, so muß man bei geringen Konzentrationen ebenfalls ein ausgeprägteres Erregungsstadium erwarten. Der Wirkungserfolg bei der von mir verwandten Konzentration wäre dann so aufzufassen, daß ein beträchtlich höherer Vergiftungsgrad vorlag. Kampfer ist also um mehr als das zehnfache giftiger wie die untersuchten Kohlenwasserstoffe.

1) Vgl. im Folgenden Versuch F.

Zwei weitere Substanzen, reines Camphen (Schering) und reines Borneol (Kahlbaum) ergaben an demselben Herzen folgendes Resultat:

Versuch E.

a) Camphen Konz. 0,0194 g pro Liter Luft.

17° C.	Vor der Wirk.	1 Min.	5 Min.	Nach 10 Min. Luft
Höhe	3	2,9	4	3,6
Dauer	2,8	2,5	3,2	2,4
q	1,07	1,16	1,25	1,50

b) Borneol Konz. 0,0127 g pro Liter Luft.

	Vor d. Wirk.	1 Min.	5 Min.	10 Minuten	Nach 10 Min. Luft
Höhe	4	4,3	4,2	4,7	4,2
Dauer	2,5	2,7	2,8	3,5	3
q	1 60	1,59	1,50	1,34	1,40

	Camphen	Borneol
$q_0 : q_0$	1,00	1,00
$q_1 : q_0$	1,08	0,99
$q_5 : q_0$	1,17	0,94
$q_{10} : q_0$	—	0,84
q_{10} L : q_0	1,40	0,87

Das Camphen steigerte die Funktion in der kurzen Zeit der Einwirkung. Die Erregung des Herzens blieb auch noch bestehen nach 10 Minuten Aufenthalt im reinen Luftstrom. Borneol setzte die Funktion gleichmäßig herab. Diese Herabsetzung scheint schlecht reversibel zu sein.

Da die Konzentration nicht sehr verschieden, die des Borneols sogar geringer war, ist auch aus diesem Versuch auf eine stärkere Wirksamkeit der sauerstoffhaltigen Verbindung zu schließen.

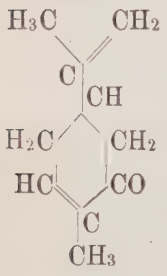
Die wenigen gewonnenen Resultate machen es also recht wahrscheinlich, daß allgemein die Alkohole und Ketone der Terpenreihe qualitativ die gleiche, quantitativ eine erheblich stärkere Wirkung auf das isolierte Froschherz haben, wie die Kohlenwasserstoffe.

Von diesen unterscheiden sie sich durch ihre leichte Wasserlöslichkeit. Da es möglich war, von ihnen einigermaßen wirksame Konzentrationen in der physiologischen Salzlösung herzustellen, wurde in einer weiteren Reihe von Versuchen ihre Wirkung vom Lumen des Ventrikels aus untersucht.

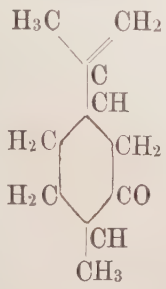
Es standen dafür noch eine Reihe von Stoffen zur Verfügung:

Einmal die Carvone, deren Verwendung durch das freundliche Entgegenkommen der Firma Schimmel u. Co. in Leipzig-Miltitz ermöglicht war:

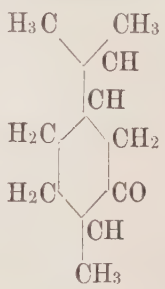
Carvon $C_{10}H_{14}O$



Dihydrocarvon $C_{10}H_{16}O$



Tetrahydrocarvon $C_{10}H_{18}O$



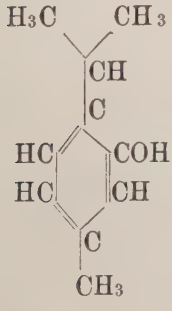
außerdem das noch zu den Phenolen gehörende Thymol, die Terpenketone Menthenon, Menthon und der Alkohol Menthol.

Vom Menthon erhielt ich ebenso wie vom Menthenon durch Herrn Geh. Rat Wallach liebenswürdigerweise eine Probe übermittelt.

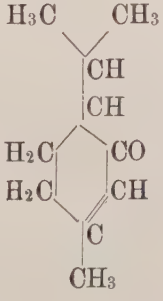
Menthol und Thymol wurden als analysenrein von der Firma E. Merck in Darmstadt bezogen.

Der Übersicht halber stelle ich die Formeln noch einmal zusammen:

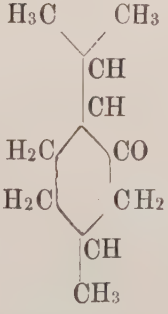
Thymol $C_{10}H_{14}O$



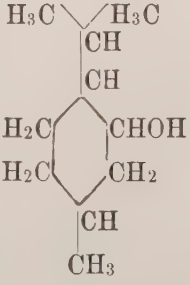
Menthenon $C_{10}H_{16}O$



Menthon $C_{10}H_{18}O$



Menthol $C_{10}H_{20}O$



Ferner wurde noch verglichen Kampfer und Borneol, denen nachstehende Strukturformeln zukommen.

Kampfer $C_{10}H_{16}O$ und Borneol $C_{10}H_{18}O$

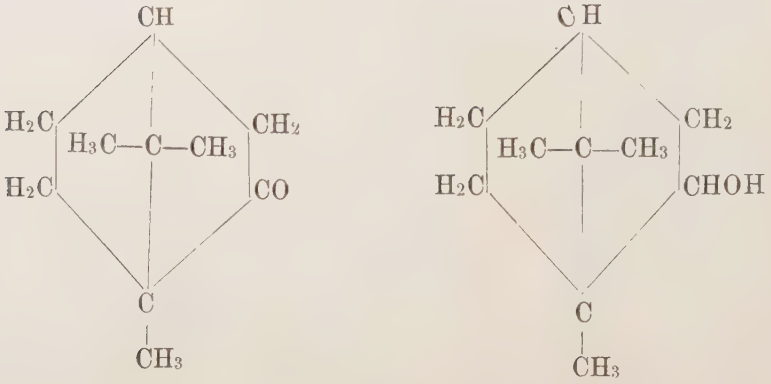
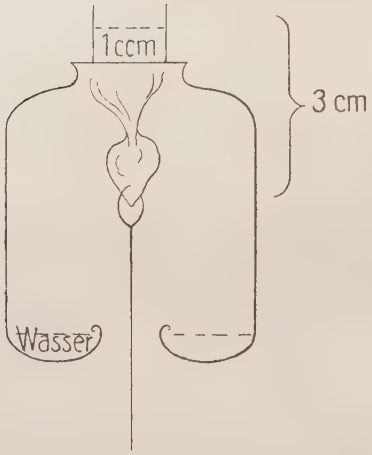


Fig. 2.



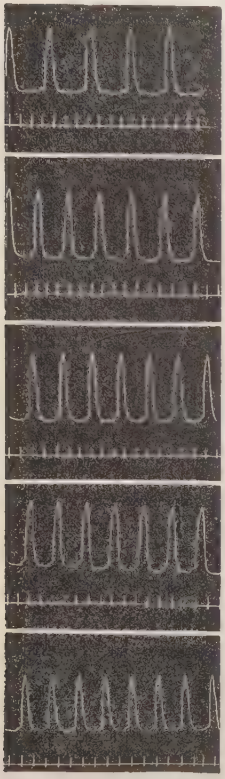
Methodik (vgl. Figur 2):

Die Froschherzen wurden präpariert und an Kanülen befestigt, wie in den oben beschriebenen Versuchen. An Stelle der Veränderung des Pulsvolumens wurden durch einfache Hebelschreibung die Exkursionen der Herzspitze aufgezeichnet.. Die Länge des langen Hebelarms betrug 19,5 cm, die des kurzen 4 cm. Das Herz war durch die gesamte Schreibvorrichtung mit 0,5 g belastet. Eine Glaskammer, deren Boden in Anlehnung an die Anordnung von Führer[1])

1) Nachweis u. Bestimmung von Giften auf biolog. Wege. Berlin-Wien 1911. S. 128.

4. Kurvenbeispiel. (Versuch F.)

(Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen.)



Normalkurve.

nach 2 Minuten.

nach 5 Minuten.

nach 10 Minuten.

20 Minuten nach Auswechseln mit reiner Salzlösung.

Wasser enthielt, schützte es vor dem Austrocknen. In die Kanüle wurde mit einer Pipette 1 ccm physiologische Salzlösung gefüllt, die dann mit der gleichen Menge einer bekannten Giftlösung vertauscht wurde. Nach kurzer Zeit der Einwirkung wurde diese unter mehrmaligem Wechsel durch physiologische Salzlösung ersetzt.

Es galt zuerst eine Konzentration ausfindig zu machen, die einen vergleichbaren Wirkungsgrad hervorrief.

In geringen Konzentrationen zeigte sich deutlich anhaltende Erregung, wie im folgenden abgekürzt wiedergegebenen Beispiel:

In der Tabelle bedeutet q_1 den Wert des Quotienten aus Höhe und Dauer der aufgezeichneten Normalkurve, q_2 den gleichen nach einer Einwirkung von 1 Minute Dauer, u. s. f. Die Berechnung der Werte $\frac{q_2}{q_1}$, $\frac{q_3}{q_1}$ usw. ermöglicht es, die Funktionsänderungen in absoluten Zahlen abzulesen.

Versuch F. (vgl. auch 4. Kurvenbeispiel S. 97).
Dihydrocarvon 1 : 400000.

q_1 vor der Wirkung . . .	2,33	$\frac{q_1}{q_1}$	1,00
q_2 1 Minute	2,82	$\frac{q_2}{q_1}$	1,21
q_3 2 Minuten	3,23	$\frac{q_3}{q_1}$	1,39
q_4 5 Minuten	3,60	$\frac{q_4}{q_1}$	1,54
q_5 10 Minuten	3,60	$\frac{q_5}{q_1}$	1,54
q_6 20 Minuten n. Auswechseln	3,11	$\frac{q_6}{q_1}$	1,33

Das Herz zeigt eine deutliche Erregung unter der Wirkung, die auch nach dem Entfernen der Giftlösung anhält.

Mehrere Substanzen wurden einzeln in verschiedenen Konzentrationen an demselben Herzen geprüft. Die aus den erhaltenen Kurven berechneten Werte gaben ein ganz anschauliches Bild der Wirkung. Die Pulsdauer ist in Sekunden angegeben, als Maß der Kontraktionsgröße die Höhe der aufgeschriebenen Pulskurve in mm:

Versuch G I.
Tetrahydrocarvon 1 : 320000.

	Vor d. Wirk.	1 Min. Wirk.	1 Min. Normalflüssigkeit
Höhe	11,5	11,5	11,6
Dauer	1,7	1,6	1,6
q	6,75	7,20	7,30

Bei dieser Konzentration ergiebt sich eine geringe Erregung, die auch noch nach der Ausspülung des Giftes bestehen bleibt.

1 : 160000

	Vor der Wirkung	1 Min. Wirkung	1 Min. nach
Höhe	10,6	10,6	10
Dauer	1,5	1,5	1,6
q	7,10	7,10	6,25

Während der Einwirkung der Giftlösung macht sich keine Veränderung der Herztätigkeit bemerkbar, sie senkt sich etwas nach ihrer Entfernung.

1 : 80000

	Vor der Wirkung	1 Min. Wirkung	1 Min. nach
Höhe	8.9	8	8,9
Dauer	1,5	1,5	1,5
q	5,93	5,34	5,93

Bei dieser Verdünnung macht sich schon eine deutliche Funktionsherabsetzung während der Einwirkung der Giftlösung bemerkbar.

Der systolische Effekt des Herzens wird abgeschwächt. Eine Minute nach ihrer Entfernung ist die Funktion die gleiche wie vor dem Versuch.

1 : 40 000

	Vor der Wirkung	1 Min. Wirkung	1 Min. nach
Höhe / Dauer	8 / 1,5	4 / 1,5	8,8 / 1,5
q	5,33	2,67	5,87

Die Funktionsherabsetzung wird deutlicher. Und zwar beruht die Verkleinerung des Quotienten auf der Verkleinerung des Zählers um die Hälfte, während der Nenner unverändert bleibt. Die Herabsetzung der Kontraktionsgröße tritt sofort ein, sobald die Giftlösung in den Ventrikel eingedrungen ist. Nach ihrer Entfernung und Einbringen von reiner Nährflüssigkeit steigt die Funktion etwas über die ursprüngliche Höhe hinaus.

1 : 16 000

	1 Min. vor	1 Min. Wirkung	1 Min. nach
Höhe / Dauer	7,8 / 1,8	2,7 / 2	9,7 / 2
q	4,33	1,35	4,85

Es wiederholt sich das Bild von vorher, jedoch ist die Herabsetzung der Funktion unter der Wirkung stärker.

1 : 8000

	1 Min. vor	1 Min. Wirkung	1 Min. nach
Höhe / Dauer	8,8 / 2	1,9 / 2,3	7,5 / 2,5
q	4,4	0,83	3,0

Die Herabsetzung der Funktion wird immer stärker. Nach Einbringen von reiner Salzlösung wird die alte Norm nicht mehr erreicht.

1 : 4000

Höhe / Dauer	7,8 / 2,3	0,8 / 2	6,5 / 3
q	3,37	0,4	2,17

Wie oben.

In folgender Tabelle sind die erhaltenen Werte noch einmal kurz zusammengestellt.

Tetrahydrocarvon.

Konzentrat.	q_1	q_2	q_3	$\frac{q_2}{q_1}$	$\frac{q_3}{q_1}$
1 : 320 000	6,75	7,20	7,30	1,07	1,08
1 : 160 000	7,10	7,10	6.25	1,00	0,88
1 : 80 000	5,93	5,34	5,93	0,90	1,00
1 : 40 000	5.33	2,67	5,87	0,50	1,10
1 : 16 000	4,33	1,35	4,85	0,31	1,12
1 : 8 000	4,40	0,83	3,00	0,19	0,68
1 : 4 000	3,37	0,40	2,17	0,12	0,63

Der Quotient $\frac{q_2}{q_1}$ stellt die Veränderung gegen die Norm (=1) unter der Wirkung dar; er wird mit steigender Konzentration immer kleiner, während $\frac{q_3}{q_1}$ (für die Erholungsperiode) lange fast unbeeinflußt bleibt, bei den stärkeren Konzentrationen jedoch den Wert nicht mehr ganz erreicht.

Am geeignetsten zu einer vergleichenden Betrachtung schien demnach die Konzentration 1 : 40 000 zu sein, da durch sie eine deutliche, aber doch völlig reversible Wirkung hervorgebracht wurde.

In ähnlicher Anordnung, bei der jedoch mit den stärkeren Konzentrationen begonnen wurde, ergab das Menthenon folgende Werte.

Versuch G II. Menthenon.

Konzentrat.	q_1	q_2	q_3	$\frac{q_2}{q_1}$	$\frac{q_3}{q_1}$
1 : 10 000	2,90	0,45	2,39	0,16	0,82
1 : 20 000	2,83	0,95	2,85	0,34	1,01
1 : 40 000	2,73	2,10	2,52	0,77	0,92
1 : 80 000	2,70	2,70	2,73	1,00	1,01
1 : 160 000	2,73	3,02	2,78	1,11	1,02
1 : 320 000	2,78	3,25	3,04	1,17	1,11
1 : 4 000	in ½ Minute völliger Stillstand.				

Auch hier erweisen sich die mittleren Konzentrationen deutlich, aber auch gut reversibel wirkend.

Ich wählte deshalb die Konzentration von 1 : 40 000, in der die verschiedenen Substanzen in ihrer Wirkung an je einem Herzen verglichen wurden.

Ich erhielt als Resultat Kurven, deren Werte in den folgenden Tabellen zusammengestellt sind:

Versuch H I.

Konzentration 1 : 40 000.

	q_1 vor der Wirkung	q_2 1 Min. Giftlösg.	q_3 1 Min. reine Lösung	q_4 5 Min. ohne Gift	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$	$q_4 : q_1$
Menthol	4,—	2,48	3,50	3,86	0,62	0,88	0.97
Carvon	3,80	2,79	3,84	3,80	0,73	1,01	1,—
Kampfer	3,68	2,38	4,10	3,98	0,65	1,10	1,08
Menthenon	3,33	2,27	4,13	3,28	0,68	1,24	0,99
Menthol	3,06	2,30	2,75	2,80	0,75	0,96	0,92
Borneol	2,94	1,88	3,97	2,76	0,64	1,35	0,94
Menthenon	2,43	1,76	2,92	2,51	0,73	1,20	1,02

Versuch H II.

Konzentration 1 : 40 000.

	q_1 vor der Wirkung	q_2 1 Min. Giftlösg.	q_3 1 Min. reine Lösung	q_4 5 Min. ohne Gift	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$	$q_4 : q_1$
Menthon	2,25	1,50	3,52	2,52	0,67	1,71	1,12
Menthol	2,62	1,07	1,53	1,51	0,41	0,58	0,58
*Cymol	2.11	1,—	1,82	1,07	0,47	0,86	0,51
Menthon	2,—	1,29	3,05	1,84	0,65	1,53	0,92
Borneol	1,84	1,67	1,79	1.58	0,91	0,97	0,86
Kampfer	2,04	1,20	2.—	1,96	0,59	0,98	0,96

* In Emulsion.

Versuch H III.

Konzentration 1 : 40 000.

	q_1 vor der Wirkung	q_2 30 Sekunden Wirkung	q_3 30 Sek. nach der Wirkung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$
Borneol	2,33	1,20	2,13	0,52	0,91
Menthol	2,67	1.67	2,47	0,63	0,92
Carvon	2,17	0,86	1,77	0,25	0,82
Kampfer	1,95	1,34	1,89	0,69	0,97

Bei Durchsicht der erhaltenen Werte fällt vor allem die Gleichmäßigkeit der Wirkung der verschiedensten Stoffe auf. Sie setzen die Funktion des Herzens nach ihrem Einbringen in das Innere herab. Nach dem Wechseln mit reiner Salzlösung erfolgt meist eine Funktionssteigerung von kürzerer Dauer.

Aus der Reihe fällt das Menthol heraus. Es setzt die Funktion stärker herab als die übrigen Substanzen. Diese Funktionsherabsetzung ist nicht vollständig reversibel.

Ferner zeichnet sich das Menthon in der zweiten Tabelle durch eine besondere Wirksamkeit aus, da nach seiner Einwirkung die folgende Funktionssteigerung des Herzens sehr wesentlich größer ist als die nach den übrigen Substanzen.

Menthon und Menthol wurden daher noch an einem weiteren Herzen geprüft. In einer Tabelle zusammengestellt ergaben die Kurven folgende Werte:

Versuch H IV.

Konzentration 1 : 40 000	q_1 vor	q_2 1 Min. Wirkung	q_3 1 Min. Erholung	q_4 5 Min. Erholung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$	$q_4 : q_1$
Menthon	2,25	1,50	3,82	2,52	0,67	1,70	1,12
Menthol	2,62	1,07	1,53	1,51	0,41	0,58	0,58
Menthon	2,—	1,29	3,05	1,84	0,65	1,53	0,92

Dieser auffällige Unterschied ist jedenfalls äußerst interessant.

Die drei Carvone ergaben an einem Herzen keine auffällige Verschiedenheit in ihrer Wirkung (Versuch H V), was durch Vergleich von Dihydrocarvon und Tetrahydrocarvon in zwei weiteren Konzentrationen noch erhärtet wurde. (Versuch H VI.)

Versuch H V.

Konzentration 1 : 40 000	q_1 vor der Wirkung	q_2 1 Min.	q_3 1 Min. Erholung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$
Carvon	3,63	1,24	2,91	0,34	0,80
Dihydrocarvon	3,09	1,50	2,66	0,49	0,86
Tetrahydrocarvon	2,76	0,83	2,28	0,39	0,83

Versuch H VI.

a)

Konzentration 1 : 32 000	q_1 vor der Wirkung	q_2 1 Min. Wirkung	q_3 1 Min. nach der Wirkung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$
Dihydrocarvon	3,39	2,48	3,11	0,73	0,92
Tetrahydrocarvon	2,72	1,64	2,68	0,60	0,98

b)

Konzentration 1 : 16000	q_1	q_2	q_3	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$
Dihydrocarvon	2,91	0,43	2,28	0,23	1,19
Tetrahydrocarvon	2,60	0,47	2,83	0,18	1,09

Kampfer wurde mit Borneol (Versuch H VII) und mit Menthon und Menthol verglichen (Versuch H VIII); er fällt in seiner Wirkungsart nicht heraus. Kampfer und Borneol zeigen nicht den charakteristischen Wirkungsunterschied, wie Menthon und Menthol, obwohl das gegenseitige chemische Verhältnis bei beiden Paaren das gleiche ist. Im Versuch H VIII ist wiederum das Verhalten des Herzens unter der Mentholwirkung bemerkenswert.

Versuch H VII.

Konzentration 1 : 20000	q_1 vor der Wirkung	q_2 1 Min. Wirkung	q_3 1 Min. nach der Wirkung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$
Kampfer	1,60	1,17	2,37	0,73	1,48
Borneol	1,44	1,13	1,82	0,79	1,26

Versuch H VIII.

Konzentration 1 : 16000	q_1 vor der Wirkung	q_2 30 Sek. Wirkung	q_3 30 Sek. nach der Wirkung	q_4 5 Min. nach der Wirkung	$q_2 : q_1$	$q_3 : q_1$	$q_4 : q_1$
Kampfer	2,17	0,70	1,60	2,32	0,32	0,69	1,07
Menthenon	2,—	0,67	1,85	2,39	0,34	0,93	1,19
Menthol	1,63	0,93	1,11	1,—	0,57	0,68	0,61

Ergebnis.

Die Terpene Karvon, Dihydrokarvon, Tetrahydrokarvon, Menthol, Menthon, Menthenon, Kampfer und Borneol setzen in einer Konzentration von 1:40000 in physiologischer Salzlösung sofort nach Beginn ihrer Einwirkung auf den Ventrikel eines isolierten Froschherzens dessen Funktion herab. Wird die Lösung dieser Stoffe nach kurzer Zeit wieder entfernt und durch frische Salzlösung ersetzt, tritt meist eine kürzere Funktionssteigerung des Herzens ein, die die Norm übertrifft. Eine Ausnahme davon scheint das Menthol zu machen. Auch nach Entfernung seiner Lösung und Ausspülen mit reiner Salzlösung bleibt eine gewisse Schädigung des Herzens zurück.

II. Versuche an Paramäcien.

Waren die Versuche am isolierten Froschherzen vorzugsweise auf die Wirkung der Terpenkörper am Nervensystem gerichtet, suchte ich in zweiter Linie auch ihrer lokal reizenden Partialwirkung nachzugehen. Eine exakte und bewährte Methode zur Messung der lokal reizenden Wirkung existiert allerdings noch nicht. Nach manchen vergeblichen Versuchen, die Phagocytose von Warmblüterleukozyten als Wirkungsindikator auch in quantitativer Hinsicht zu verwerten, beschränkte ich mich darauf, die erregende und lähmende Wirkung der Terpenkörper an Infusorien zu studieren; vielleicht ist die Annahme nicht ganz unberechtigt, daß die unter dem Mikroskop sichtbaren Bewegungen dieser Einzelligen in bezug auf ihre Veränderungen durch Gifte in eine gewisse Parallele zu den bei der Phagocytose tätigen amöboiden Bewegungen zu setzen sind.

Da es mir in erster Linie auf die Frage ankam, ob die ungesättigten Bindungen vieler Terpenkörper den Grad ihrer reizenden Wirkung modifizieren, habe ich mich mit der Untersuchung zweier Gruppen begnügt, deren Glieder nur durch den Grad ihrer Sättigung verschieden waren, nämlich Menthenon und Menthon — und Karvon, Dihydrokarvon und Tetrahydrokarvon.

Methodik:

Aus eigens angelegten Infusorienkulturen wurden Paramäcien mit Hilfe ihrer negativen Geotaxis möglichst rein isoliert. Von solchen in Leitungswasser angereicherten Aufschwemmungen wurden bestimmte gleiche Quanten in kleine Schalen verteilt. Ihnen wurden die Lösungen der zu prüfenden Substanzen in Leitungswasser in der Weise zugesetzt, daß in allen Schalen gleiche Flüssigkeitsmengen vorhanden waren und gleiche Giftkonzentration herrschte. Natürlich diente als Kontrolle eine mit reinem Wasser verdünnte Probe. Das Verhalten der Paramäcien wurde in bestimmten Zeitabschnitten unter dem Mikroskop beobachtet und notiert. Brauchbar waren immer nur gleichzeitige Parallelversuche, da im Laufe der Tage das Verhalten der Kulturen gegen ein und dieselbe Substanz und Konzentration beträchtliche Differenzen zeigte.

A. Menthon und Menthenon.

(vgl. die Tabelle auf S. 105).

In gleich konzentrierten Lösungen von Menthon und Menthenon, besonders bei Konzentrationen von 1:4000 oder 1:6000, ist also ein sehr beträchtlicher Unterschied in dem Verhalten der Paramäcien zu

Versuch J.

(3a bis 3f wurden gleichzeitig angestellt).

	Konzentration	Min. der Einwirkg.	Menthon	Menthenon
1	1 : 40000	5	Lähmung	Verlangsamte Bewegung
2	1 : 30000	5	„	Lebhafte Bewegung
		8		Verlangsamte Bewegung
3a	1 : 64000	1	Leichte Erregung	Normal
		5	Normal	„
		10	„	„
3b	1 : 32000	1	Erregung	Normal
		5	Normal	„
		10	„	„
3c	1 16000	1	Erregung	Geringfügige Erregung
		5	Fast normal	Normal
		10	Verlangsamte Bewegung	„
3d	1 : 8000	1	Erregung	Geringfügige Erregung
		5	Lähmung	„
		10	„	„
3e	1 : 6000	1	Verlangsamte Bewegung	Erregung
		5	Verkürzung des Protoplasmaleibes	„
		10	Lähmung	„
3f	1 : 4000	1	Verkürzung u. Verdickung, verlangsamte Bewegung	„
		5	Quellung, langsame Beweg.	„
		10	Lähmung, z. T. Auflösung	Geringfügige Verlangsamung der Bewegung

bemerken. Menthon zeigt sich weit wirksamer. Besonders auffallend ist die Veränderung, die nicht nur die Bewegung, sondern auch die Gestalt der Paramäcien in der hohen Konzentration von Menthon erleidet: Sofort nach dem Zusatz der Giftlösung werden sie dick und kugelig, während Menthenon derartiges nicht bewirkt.

B) Karvone.

Die Versuchsresultate an den Karvonen vgl. S. 106. (In stärkerer Verdünnung war eine Wirkung des Karvons nicht mehr deutlich, weshalb weitere Vergleichsversuche unterlassen wurden.) In beiden Versuchsreihen hat sich also herausgestellt, daß die verschieden gesättigten Glieder einer Gruppe qualitativ gleiche Wirkungen besaßen, daß aber dem am meisten gesättigten Molekül der höch-

Versuch K.

Konzentration	Minuten der Wirkung	Karvon	Dihydrokarvon	Tetrahydrokarvon
1 : 4000	2	Erregung	Erregung	Lähmung
	15	„	„	„
	25	„	Torkelnde Beweg.	„
	40	Etwas verlangsamte Bewegung	Verlangsamte Bewegung	Tod (beginnende Auflösung)
1 : 8000	2	Leichte Erregung	Erregung	Erregung
	10	Normal	Etwas verlangsamte Bewegung	„
	25	Normal	Normal	VerlangsamteBeweg.

ste Wirkungsgrad zukam. Dies war sehr auffällig und drängte zu der Frage, ob nicht rein physikalische Eigenschaften die Wirkung weit mehr beherrschen, als die chemischen Unterschiede der Moleküle. Unter diesen konnte die Löslichkeit, auch der Verteilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser, sowie die Dampfspannung kaum in Betracht kommen, da sie ja bei den nahe verwandten Substanzen außerordentlich ähnlich sind. Daher richtete ich meine Aufmerksamkeit auf die Oberflächenspannung, deren Bedeutung für pharmakologische Wirkungen besonders von J. Traube erkannt und immer wieder betont worden ist. Besonderen Anlaß dazu gab mir auch die Beobachtung, daß die Benetzung des Glases durch die Menthonlösungen weit unvollkommener war, als durch Lösungen anderer Terpenketone.

Ich untersuchte die Veränderungen der Oberflächenspannung in Lösungen der 5 von mir untersuchten Ketone mit Hilfe des Traubeschen Stalagmometers und fand die in folgender Tabelle zusammengestellten Werte.

	Temperatur	Konzentration 0,01 % Tropfenzahl	Tropfenzahl für Wasser = 100	Oberflächensp. für Wasser = 100	Konzentration 0,05 % Tropfenzahl	Tropfenzahl für Wasser = 100	Oberflächensp. für Wasser = 100
Wasser	20°	55,1	100	100	55,1	100	100
Menthenon	20°	58,3	105,8	95	66,0	119,5	84
Menthon	20°	60,0	109,0	92	75,0	136,0	74
Wasser	17°	55,5	100	100	55,5	100	100
Carvon	17°	57,0	111	90	65,0	117	86
Dihydrocarvon	17°	58,0	115	87	69,0	137	73
Tetrahydrocarvon	17°	62,5	124	80	79,0	142	70

Es ergiebt sich also das eindeutige Resultat, daß diejenigen Substanzen, die auf die Paramäcien am stärksten einwirkten, auch die Oberflächenspannung ihres Lösungsmittels Wasser gegen Luft am meisten erniedrigten. Aus einer häufig bestehenden Gesetzmäßigkeit läßt sich schließen, daß diese Substanzen auch an der Grenzfläche Flüssigkeit Luft am stärksten adsorbiert werden. Wahrscheinlich ist es auch, daß ein Gleiches für die Grenzfläche Giftlösung — Paramäcium gelten mag. Damit wäre eine einfache Deutung für den quantitativen Unterschied in der Wirkung der untersuchten Substanzen gegeben. Daß für die Wirkung selbst die Veränderung der Grenzfläche von beträchtlicher Bedeutung ist, wird durch die Gestaltsveränderungen der Tiere in den konzentrierten Menthonlösungen höchst plausibel gemacht.

Ergebnis.

Die untersuchten Ketone bewirken an Paramäcien ein je nach der Konzentration kürzeres oder längeres Erregungsstadium, dem Lähmung folgt. Innerhalb der Gruppen Menthon-Menthenon und Karvon, Dihydrokarvon, Tetrahydrokarvon zeigen sich auffällige Unterschiede im Wirkungsgrad, die gleichen Unterschieden in der Erniedrigung der Oberflächenspannung in wässrigen Lösungen parallel gehen.

Wie weit ähnliche Oberflächenerscheinungen auch für die sonstigen Wirkungen der Terpenkörper allgemein in Frage kommen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Sehr bemerkenswert ist, daß eine Abweichung in der Wirkung des Menthons gegenüber seinen Verwandten auch am Froschherzen zu konstatieren war. Dagegen verhielten sich die Karvone an diesem Versuchsobjekt vollkommen gleich.

Es ergaben sich somit bei diesem systematischen Vergleich chemischer Reihen an verschiedenen Substraten lebendiger Funktionen sehr feine Differenzen. Vielleicht lassen sich auf ähnlichem Wege physikalisch-chemische Eigenheiten funktionell differenzierter Gebilde aufdecken, die einem Verständnis ihrer besonderen Funktionen näher führen, und damit auch dem Verständnis der an ihnen angreifenden Giftwirkungen.

Zusammenfassung:

1. Die Substanzen der Terpenreihe wirken sowohl an einzelligen Organismen, wie am isolierten normalen Froschherzen in geringen Konzentrationen funktionssteigernd.

2. Am Froschherzen tritt nach kurzdauernder Einwirkung funktionsherabsetzender Dosen während der Erholung lebhafte Funktionssteigerung ein.

3. Am Froschherzen haben Unterschiede der Sättigung („Doppelbindungen") bei sonst gleichartig gebauten Molekülen keinen Einfluß auf den Grad der Wirkung; dagegen sind die sauerstoffhaltigen Verbindungen um das Vielfache stärker wirksam als die sauerstofffreien. Dieser generelle Unterschied geht mit einem Unterschied der Wasserlöslichkeit Hand in Hand.

4. An Paramäcien macht sich verschiedene Sättigung gleichartig gebauter Moleküle nicht in dem Sinne bemerkbar, daß dem höchsten Sättigungsgrad die geringste Giftigkeit entspräche; der Grad der Wirkung geht vielmehr dem Grade der Oberflächenspannungserniedrigung in wässrigen Lösungen parallel.

5. An mehreren normalen isolierten Froschherzen traten ohne ersichtlichen Grund spontane Frequenzhalbierungen und -Verdoppelungen auf, die von entsprechenden Pulsvergrößerungen und -Verkleinerungen begleitet waren.

Literatur.

1. Lemière, de la suppuration. Thèse de Lille. 1891.
2. Borrissow, Zieglers Beiträge. Bd. 16.
3. Hamburger, Zeitschr. f. Baln. Klimat. u. Kurorthygiene. Bd. 4. 595. 1912.
4. Hildebrandt, Arch. exper. Phar. u. Path. Bd 48. 451.
5. Pellacani, Arch. exper. Phar. u. Path. 1883.
6. Jakobj, Hayashi, Szubinsky, Aepp. Bd. 50. 99.
7. Rimini, Bullet. d. Reale Academia med. d. Roma T. XXVI. f. 7—8. 577—602. 1900.
8. O. Heubner, Arch. f. Heilkunde. Bd. 11. 1870.
9. Wiedemann, Aepp. Bd. 6. 216. 1876.
10. Harnack und Witkowsky, Aepp. Bd. 5. 401. 1876.
11. Umphenbach, Ing.-Diss. Erfurt. 1881.
12. Maki, Ing.-Diss. Straßburg. 1884.
13. Alexander Lewin, Aepp. Bd. 27. 1890.
14. Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 14.
15. Seligmann, Aepp. Bd. 52. 325. 1905.
16. Böhme, Aepp. Bd. 52. 346. 1905.
17. Lippens, Arch. intern. d. Pharmakodyn. XXI. 1—11. 1911.
18. Hämäläinen, Skand. Arch. f. Physiologie. XXI. 64—77. 1908.
19. Stockmann, Journ. of. Phys. vol. IX. 65. 1888.
20. Overton, Studien über die Narkose. Jena. 1901.
21. Geinitz, Ing.-diss. Rostock. 1912.
22. Burgermeister, Verh. der K. K. Zool.-bot. Gesellsch. in Wien. 1884.
23. Neumann u. Knieschewsky, Zeitschr. f. d. ges. Getreidewesen. 1910.
24. Darwin, Ch., Insektenfressende Pflanzen, a. d. Engl. v. V. Carus. Stuttgart. 1876.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.